

# 乙酰基二茂铁咪喃甲酰胺与 $\beta$ -环糊精包结物的结构与特性

廖志新<sup>1,2</sup> 张燕玲<sup>1</sup> 马学毅<sup>1</sup> 陈耀祖<sup>1,3</sup> 师治贤<sup>2</sup>

(1. 兰州大学国家应用有机重点实验室, 兰州 730000;

2. 中国科学院西北高原生物研究所, 西宁 810001; 3. 浙江大学有机化学研究所, 杭州 310072)

**摘要** 用饱和溶液法制备了二茂铁酰胺类化合物乙酰基二茂铁咪喃甲酰胺(AFH)与 $\beta$ -环糊精的包结物。元素分析及溶解常数测定结果证明两者形成了1:1包结物。从溶解度曲线计算得出包含常数为 $227.3\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。通过UV, FTIR, X射线粉末衍射研究了包结特性, 并用NMR技术推断了包结物的结构。

**关键词** 乙酰基二茂铁咪喃甲酰胺;  $\beta$ -环糊精; 包结物

中图分类号 O621

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2001)05-0776-03

环糊精(CD)与某些药物分子形成包结化合物后可以增加药物分子的稳定性, 减小刺激性, 从而进一步提高药物的生物利用度<sup>[1]</sup>。二茂铁酰胺类化合物近年来倍受关注, 其配位化合物具有抑制酶的作用, 而且还可以增进一些抗生素的活性<sup>[2]</sup>。二茂铁酰胺类化合物由于有着较差的水溶解性及不稳定性和某些毒副作用, 其应用受到了极大的限制。有关二茂铁化合物与环糊精包结物的研究报道很少, Harada等<sup>[3,4]</sup>研究过二茂铁及其简单衍生物与环糊精的包结特性。为了增加二茂铁酰胺类化合物的水溶性, 提高其生物利用度, 我们制得了二茂铁酰胺类化合物乙酰基二茂铁咪喃甲酰胺(AFH)与 $\beta$ -环糊精( $\beta$ -CD)的包结化合物, 通过元素分析及溶解度曲线的测定, 证明两者形成了1:1的包结化合物, 并用UV, FTIR, X射线粉末衍射(XRD)研究了其包结特性, 用NMR推测可能的包结物结构。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器及试剂

UV及FTIR分别用Shimadzu UV-260及Nicolet 170SX(KBr压片)仪器测试。X射线粉末衍射用Rigaku D/max-2400仪器测试, NMR用Bruker AM-400核磁共振仪(25 $^{\circ}$ )测试。

AFH参照文献[5]方法合成,  $\beta$ -CD(苏州味精厂, 用去离子水重结晶两次), 所用试剂均为分析纯试剂, 未作进一步纯化, 实验用水为二次重蒸水。

### 1.2 样品制备

1.2.1 包结物的制备 将0.059 g AFH用3 mL MeOH溶解后, 加入到20 mL含 $\beta$ -CD 0.310 g的饱和溶液中 $[n(\text{AFH}) : n(\beta\text{-CD}) = 1 : 2]$ 于室温搅拌2 h, 升温至45 $^{\circ}$ , 继续搅拌15 h, 溶液冷却后置冰箱中放置一夜, 过滤出浅黄色AFH/ $\beta$ -CD沉淀。用H<sub>2</sub>O及THF分别洗去剩余的 $\beta$ -CD及AFH。

1.2.2 机械混合物的制备 将 $\beta$ -CD与AFH(物质的量比为1:1)放在一玛瑙研钵中混合均匀。

## 2 结果与讨论

元素分析数据表明, AFH与 $\beta$ -CD形成的包结化合物中Fe的含量为3.61% (计算值为3.80%), 证明两者形成的包结化合物为1:1。从溶解度曲线(图1)可以看出, AFH与 $\beta$ -CD的溶解度曲线呈典型的Bs曲线(303 nm)。随 $\beta$ -CD浓度的不断增加, AFH的溶解度也不断增加, 在 $\beta$ -CD浓度为 $5.5 \times$

收稿日期: 2000-03-22

基金项目: 1998年度中国科学院、中共中央组织部“西部之光”人才培养计划项目基金资助

联系人简介: 马学毅(1942年出生), 男, 高级工程师, 主要从事生物有机化学研究

$10^{-3} \text{ mol/L}$  时 AFH 的溶解度达到最大 以后再随  $\beta$ -CD 浓度的增加, AFH 的浓度反而呈下降趋势 溶解度曲线表明 AFH 与  $\beta$ -CD 形成了 1:1 的包结化合物<sup>[6]</sup>. 包含常数  $K$  通过溶解度曲线直线段的截距及斜率计算求得<sup>[7]</sup>, 包含常数为  $227.3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ .

AFH 在甲醇溶液中 254, 303 nm 两个吸收峰是由  $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}=\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{O}$  的  $n-\pi$  及  $\pi-\pi^*$  跃迁引起的 随着  $\beta$ -CD 的加入, 吸收峰强度逐渐减小, AFH 在 303 nm 处的吸收峰也发生紫移, 这是由于随  $\beta$ -CD 浓度的增加, AFH 分子基本上被  $\beta$ -CD 包结, AFH 由极性的水-甲醇(体积比 7:3)体系进入到  $\beta$ -CD 疏水空腔, 而引起吸收峰位置及强度的改变

从图 2 可见, 粉末或微晶状态的 AFH/ $\beta$ -CD 包结物的 IR 谱与纯 AFH 明显不同, 纯 AFH 分子在  $3353, 1676, 1590, 1532, 939 \text{ cm}^{-1}$  处的吸收峰分别归属为  $\nu(\text{N-H})$ ,  $\nu(\text{C}=\text{O})$ ,  $\nu(\text{C}=\text{N})$ ,  $\delta(\text{N-H})$  及  $\nu(\text{N-N})$ . 而 AFH/ $\beta$ -CD 包结物谱峰都明显变宽, 且  $\nu(\text{C}=\text{N})$  吸收由  $1590 \text{ cm}^{-1}$  向长波方向发生了移动, 二茂铁基在指纹区的特征吸收  $836 \text{ cm}^{-1}$  也向长波方向移动, 而受  $\beta$ -CD 的影响,  $\text{C}=\text{O}$  的吸收峰向短波方向偏移了  $23 \text{ cm}^{-1}$ , 谱图的变化说明形成了包结化合物<sup>[8]</sup>.

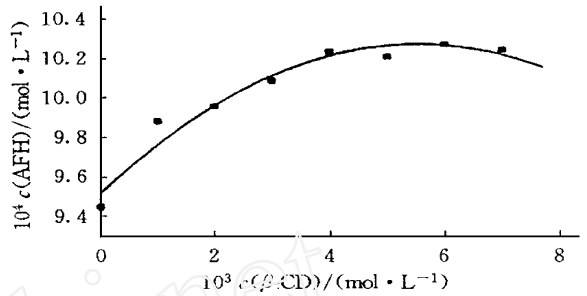


Fig 1 Solubility curve of AFH in aqueous solution of  $\beta$ -CD

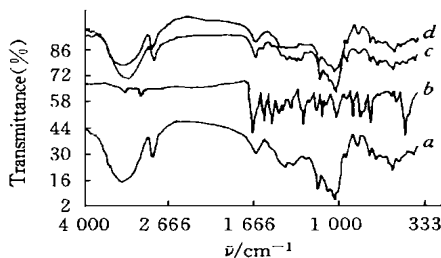


Fig 2 IR spectra of  $\beta$ -CD (a), AFH (b), inclusion complex (c) and physical mixture (d)

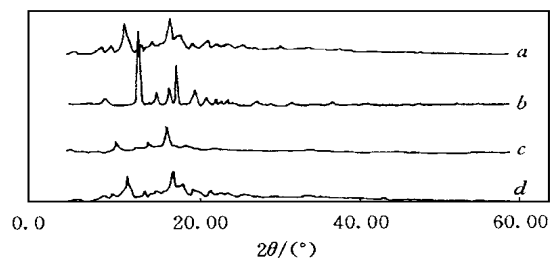


Fig 3 X-ray diffractograms of  $\beta$ -CD (a), AFH (b), inclusion complex (c) and physical mixture (d)

XRD 谱图(图 3)也证实了 AFH 与  $\beta$ -CD 形成了包结化合物, 机械混合物更多的是  $\beta$ -CD 与 AFH 分子间峰的简单叠加, 而包结后许多峰变弱或消失, 具有无定型粉末晶体吸收的特性, 说明  $\beta$ -CD 的结构发生变化 从  $^1\text{H NMR}$  结果(表 1)可见, 二茂铁基质子向低场发生了较大幅度的化学位移, 其中未取代的  $\text{C}_5\text{H}_5$  环质子移动  $0.020$ , 取代的  $\text{C}_5\text{H}_4$  的 2, 5 及 3, 4 位质子场移动  $0.092$  及  $0.153$ , 偏移幅度分别为  $0.40\%$ ,  $1.95\%$  及  $3.46\%$ . 而咪喃基  $\text{C}-\text{CH}_3$  及  $\text{N}-\text{H}$  等质子略向高场发生偏移, 偏移幅度都非常小, 可以忽略不计, 说明这些基团并未被  $\beta$ -CD 空腔所包结, 只有二茂铁基可能被包结

Table 1  $^1\text{H NMR}$  chemical shifts of AFH in absence and in presence of  $\beta$ -CD (in DMSO)

Single	$\delta_0$ (Free)	$\delta$ (Complex)	$\Delta\delta(\delta - \delta_0)$	Single	$\delta_0$ (Free)	$\delta$ (Complex)	$\Delta\delta(\delta - \delta_0)$
N-H	10.430	10.430	0.000	FuroylHc	7.261	7.262	0.001
$\text{C}-\text{CH}_3$	2.227	2.225	-0.002	Ferrocnyl $\text{C}_5\text{H}_5^a$	4.225	4.245	0.020
FuroylHa	7.923	7.918	-0.005	Ferrocnyl $\text{C}_5\text{H}_4^b \text{H}_{3,4}$	4.695	4.787	0.092
FuroylHb	6.696	6.694	-0.002	Ferrocnyl $\text{C}_5\text{H}_4^b \text{H}_{2,5}$	4.416	4.569	0.153

Table 2  $^1\text{H NMR}$  chemical shifts( $\delta$ ) of  $\beta$ -CD in absence and in presence of AFH(D $_2$ O)

Single	$\delta_0$ (Free)	$\delta$ (Complex)	$\Delta\delta(\delta - \delta_0)$	Single	$\delta_0$ (Free)	$\delta$ (Complex)	$\Delta\delta(\delta - \delta_0)$
H1(C1)	4.934(102.6)	4.990(103.4)	0.056(0.800)	H4(C4)	3.449(81.94)	3.511(82.53)	0.062(0.590)
H2(C2)	3.512(72.67)	3.574(73.18)	0.062(0.510)	H5(C5)	3.720(72.85)	3.781(73.32)	0.061(0.470)
H3(C3)	3.832(73.80)	3.893(74.47)	0.061(0.670)	H6(C6)	3.744(61.19)	3.741(61.48)	-0.003(0.290)

$^{13}\text{C NMR}$  谱的测定也证实了以上结论的正确性, AFH 被包结后, 二茂铁的  $\text{C}_5\text{H}_5$  基碳原子的化学位移包结前为  $\delta 67.14$ , 包结后变为  $\delta 67.20$ ,  $\text{C}_5\text{H}_4$  的  $\text{C}_{3,4}$  由  $\delta 69.89$  变到  $\delta 69.97$ ,  $\text{C}_{2,5}$  由  $\delta 69.10$  变到  $\delta 69.16$ , 而其余的碳原子都未有明显的变化

形成包结化合物以后, AFH 的溶解性得到了提高, 于是用  $D_2O$  作溶剂, 对 AFH/ $\beta$ -CD 包结物进行了  $^1H$  NMR 及  $^{13}C$  NMR 测定, 并与  $\beta$ -CD 在  $D_2O$  中的化学位移值进行比较, 结果见表 2.  $\beta$ -CD 形成包结化合物以后, 除其 H6 略向高场发生移动外, 其余质子均向低场发生了较大幅度的位移, 说明客体分子的进入, 造成  $\beta$ -CD 质子化学环境的改变, 进一步说明包结化合物的形成.

2D-NOESY 谱给出了 AFH 与  $\beta$ -CD 包结物结构方面的许多信息(图 4). AFH 分子中二茂铁基  $C_5H_5^a$  环质子与  $C_5H_5^b$  的 H3, H4 环质子都与  $\beta$ -CD 的 H3'' 及 H5, H6 出现了交叉峰, 说明它们在空间结构上相近, 只有二茂铁基插入了  $\beta$ -CD 的空腔, 它们才有可能在空间位置上相邻. 根据分子模型, AFH 由  $\beta$ -CD 的第二面进入  $\beta$ -CD 的疏水空腔<sup>[3]</sup>.

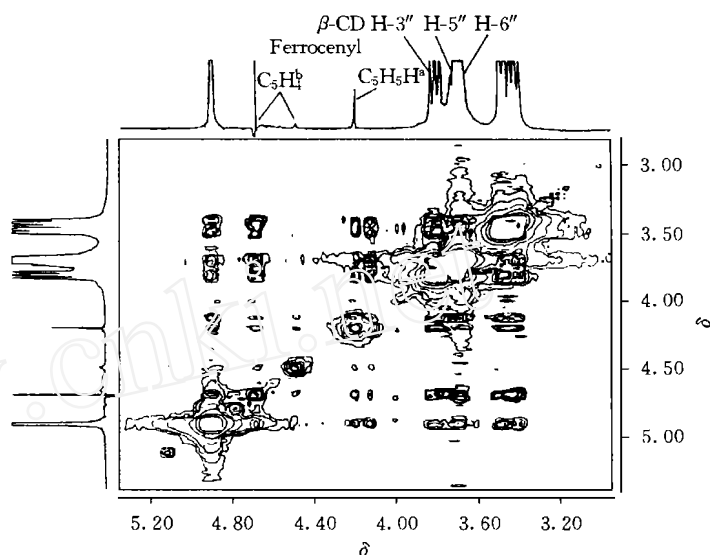


Fig 4 Expanded region of 2D-NOESY spectrum of AFH/ $\beta$ -CD inclusion complex

根据分子模型, AFH 由  $\beta$ -CD 的第二面进入  $\beta$ -CD 的疏水空腔<sup>[3]</sup>.

## 参 考 文 献

- 1 Szejtli J. Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes[M], Budapest: Akademiai Kiado, 1982: 1\_15
- 2 Edwards E. I., Epton R., Marr G. J. Organomet Chem. [J], 1975, 85: c23\_25
- 3 Harada A., Hu Y., Yamamoto S. et al. J. Chem. Soc Dalton Trans [J], 1988, 3: 729—732
- 4 Harada A., Takahashi S. J. Chem. Soc Chem. Commun [J], 1984, 10: 645—646
- 5 Song Q. B., Wu X. L., Liang Y. M. et al. Polyhedron[J], 1994, 13: 2395—2399
- 6 Uekama K., Hirayama F., Irie T. Chem. Rev. [J], 1998, 98: 2045—2076
- 7 Higuchi T., Connors K. A. Advan Anal Chem. Instr [J], 1965, 4: 117—119
- 8 Uekama K., Otagiri M. CRC Crit Rev. in Ther Drug Carrier Syst [J], 1987, 3: 1—6

## Structure and Characterizations of the Inclusion Complex of Acylferrocene-2-furoylhydrazone with $\beta$ -Cyclodextrin

LI AO Zhi-Xin<sup>1,2</sup> ZHANG Yan-Ling<sup>1</sup> MA Xue-Yi<sup>1\*</sup> CHEN Yao-Zu<sup>1,3</sup> SHI Zhi-Xian<sup>2</sup>

(1. National Key Laboratory of Applied Organic Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

2. Northwest Plateau Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining 810001, China;

3. Institute of Organic Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310072, China)

**Abstract** Inclusion complex of acylferrocene-2-furoylhydrazone (AFH) with  $\beta$ -Cyclodextrin ( $\beta$ -CD) has been prepared by using kneading method. Elemental analysis and the solubility determination proved that 1:1 inclusion complex is formed. Characterizations of the inclusion complex were studied by UV, FTIR and X-ray diffractometry. The association constant to be  $227.3 L \cdot mol^{-1}$  was calculated from the straight portion of the phase-solubility diagram. The structure of the inclusion complex was investigated by NMR spectroscopy.

**Keywords** Acylferrocene-2-furoylhydrazone;  $\beta$ -Cyclodextrin; Inclusion complex

(Ed: J, L)